



GE Healthcare

Park Allé 295
2605 Brøndby
Danmark

T +45 70 22 22 03
F +45 70 22 22 43

Indenrigs- og sundhedsminister Bertel Haarder
Indenrigs- og Sundhedsministeriet
Slotsholmsgade 10-12
DK-1216 København K

11. juli 2011

Kære Bertel Haarder

Omniscan

Jeg henvender mig til dig for at afklare nogle forhold i forbindelse med de artikler, som BT bragte i sidste uge vedrørende Omniscan og GE Healthcare.

Indledningsvis bemærker jeg, at GE Healthcare overtog ansvaret for Omniscan i 2004, da lægemidlet blev overtaget af GE Healthcare som led i fusionen med Nycomed A/S, Nycomed Imaging A/S og Amersham.

Jeg vil gerne understrege, at patientsikkerheden har – og altid har haft – den højeste prioritet hos GE Healthcare, og GE Healthcare har den dybeste medfølelse med de patienter, som er blevet diagnosticeret med Nefrogen Systemisk Fibrose ("NSF").

Det var GE Healthcare, der først advarede det globale medicinske samfund, herunder danske læger og sundhedsmyndigheder om den potentielle risiko for NSF forbundet med brugen af Omniscan og andre gadolinium-baserede kontrastmidler i patienter med nedsat nyrefunktion. I modsætning til BT's antydninger i artikelserien har GE Healthcare i enhver henseende ladet alle relevante oplysninger vedrørende NSF tilgå danske læger og myndigheder.

NSF er en lidelse, som GE Healthcare i flere år har forsket omhyggeligt i og søgt at afdække, og GE Healthcare har, siden vi og andre i lægemiddelindustrien og det bredere medicinske samfund blev opmærksomme på NSF i 2006, samvittighedsfuldt og til punkt og prikke overholdt vores regulatoriske forpligtelser, og har ved en proaktiv indsats demonstreret vores vilje til at samarbejde fuldt ud med de globale sundhedsmyndigheder, herunder Lægemiddelstyrelsen.

Det er således ikke mindst på grund af GE Healthcares indsats for at øge forståelsen af og opmærksomheden på NSF, særligt i relation til brugen af gadolinium-baserede kontrastmidler, og den konstante fokus på patientsikkerheden i samarbejde med andre medicinalvirksomheder, den

Sundhedsudvalget

De nævnte bilag kan udvalget rekvirere hos
udvalgets sekretariat

medicinske verden og sundhedsmyndighederne, at NSF-tilfælde næsten er elimineret inden for en meget kort årrække. Der har således ikke været tilfælde af NSF ved behandling med Omniscan efter 2007.

De seneste artikler i medierne er både grundløse og krænkende, fordi de indeholder faktuelle fejl og unøjagtigheder, som fuldstændigt underminerer artikelseriens beskyldninger om, at GE Healthcare skulle have tilbageholdt oplysninger om alvorlige bivirkninger ved Omniscan fra læger og myndigheder.

Som det fremgår af vedlagte baggrundsnotat, herunder den underliggende dokumentation (bilagene 1 – 11), kan de *reelle* fakta vedrørende de forhold, som pressen nu bringer frem, opsummeres som følger:

1. NSF er stadig i dag et medicinsk mysterium, og der er ingen, der forstår, hvad der forårsager NSF. De videnskabelige og medicinske aspekter ved NSF er særdeles komplekse, og det, der kendetegner god videnskab, er grundige undersøgelser, som er karakteriseret ved objektivitet, og konklusioner, der understøttes af præcise data.

I de nævnte, komplekse, sammenhænge har GE Healthcare på ingen måde kunnet forudse dette, før NSF blev en anerkendt lidelse eller forbundet med brugen af gadolinium-baserede kontrastmidler. Uden overhovedet at forstå videnskaben ved NSF og uden grundlag i fakta hævder pressen i sine historier, at GE Healthcare i 1989 eller 1992 har vidst eller burde have kunnet forudse det, som ingen endnu i 2011 kan udrede.

2. Selv om artiklerne antyder, at GE Healthcare har holdt data om dyreforsøg skjult, er faktum imidlertid, at der i en artikel af Ernest Harpur er givet detaljerede oplysninger om dyreforsøg udført med Omniscan i de tidlige 1990'ere.

Det *rotte*forsøg fra 1989, der er beskrevet i pressen, er udførligt omtalt i Harpur-artiklen tillige med adskillige andre dyreforsøg (se vedlagte baggrundsnotat).

Rotterne fik en dosis gadodiamid, det aktive stof i Omniscan, som var 450 gange den normale dosis til mennesker. De hudforandringer, som blev observeret i forbindelse med forsøget, blev indberettet til sundhedsmyndighederne, herunder Lægemiddelstyrelsen, i de tidlige 1990'ere.

Dr. Henrik Thomsen, der er citeret i pressen for at udtale, at han *ikke* har været informeret om dyreforsøg med Omniscan, har selv *citeret* Harpur-artiklen i de artikler, han selv har publiceret (Se vedlagte baggrundsnotat).

Rotte-forsøget i 1989 er ligeledes udførligt *beskrevet* i den kliniske Investigator's Brochure, som blev udleveret til Dr. Henrik Thomsen, (og tillige i Harpur-artiklen), og derfor er argumentet om, at Dr. Henrik Thomsen ikke var bekendt med forsøget, grundløst.

Endelig har en uafhængig gruppe af patologer i en senere artikel udgivet i 2009 oplyst at have gennemgået vævsobjektglas fra rotteforsøget i 1989, og bekræftet, at resultaterne ved forsøget ikke var sammenlignelige med human NSF (Se vedlagte baggrundsnotat).

Endvidere viser ny forskning hos lægemiddelvirksomheden Bayer Schering Pharma AG, at rotternes hudforandringer ikke er forbundet med aflejring af gadolinium og svinder over tid, hvilket ikke stemmer overens med påstanden om, at de er sammenlignelige med human NSF (Se vedlagte baggrundsnotat).

3. Hvad angår det *kaninforsøg*, som er nævnt i BT's artikler, er det vigtigt at bemærke, at dette forsøg, der som mange toksikologiske forsøg blev udformet med henblik på at skabe toksicitet i dyrene, blev gennemført ved anvendelse af en for kaniner dødelig dosis af gadodiamid (det aktive stof i Omniscan). Nogle af de kaniner, som havde fået gadodiamid udviste hudforandringer, men de kaniner, som fik Omniscan, fik derimod ikke hudforandringer. Artiklens påstand om, at Omniscan medførte hudforandringer hos kaninerne samt at kaninerne blev "syge" er usand.
4. De kaninforsøg, som pressen nævner, er - ligesom rotteforsøgene - blevet indberettet til sundhedsmyndighederne på globalt plan, som fortsat godkender Omniscan. Hudforandringer observeret i begge disse dyrearter er blevet oplyst i og stillet til rådighed for kliniske forskere, herunder både Dr. Henrik Thomsen og Dr. Preben Jøffe, i den kliniske Investigator's Brochure. Antydningen af, at disse resultater blev "holdt skjult", er derfor ubegrundet.
5. Der er endvidere gennemført forsøg med Omniscan i primater (f.eks. aber), og der er ikke observeret hudforandringer i disse forsøg. Dette var et væsentligt forhold for f.eks. US Food and Drug Administration (FDA) ved godkendelsen af Omniscan.
6. Jeg gentager derfor, at der ikke er nogen forsøg eller eksperimenter med dyr eller mennesker, som har antydning af nogen form for forbindelse mellem NSF og Omniscan og de øvrige gadolinium-baserede kontrastmidler før 2006.
7. Pressen hævder, at Nycomed Imaging A/S har forsøgt at skjule, at det ikke har været muligt at redegøre 100 % for den dosis, som blev injiceret i forbindelse med visse kliniske forsøg i patienter med nedsat nyrefunktion. Dette specifikke forhold har dog været observeret og er omtalt af Dr. Henrik Thomsen i hans kliniske ekspertrapport fra april 1997. Det bemærkes, at denne observation er sædvanlig for forsøg i dialysepatienter med andre kontrastmidler, herunder de såkaldte cykliske gadolinium-baserede kontrastmidler, og er på ingen måde begrænset til Omniscan (Se vedlagte baggrundsnotat).

Dr. Henrik Thomsens konklusion i den kliniske ekspertrapport fra 1997 er, at det var sikkert og virkningsfuldt at bruge Omnican i patienter med nedsat nyrefunktion og, at lægemidlet var fordelagtigt i forbindelse med diagnosticeringen og behandlingen af patienternes lidelser.

* * *

For god ordens skyld nævner jeg, at der i USA er indgået forlig i en række sager mellem forskellige sagsøgere og GE Healthcare Inc.. Dette er dog ikke ensbetydende med, at GE Healthcare Inc. har anerkendt et produktansvar/producentansvar, eller at dette skulle være fastslået af domstolene i relation til brugen af Omnican.

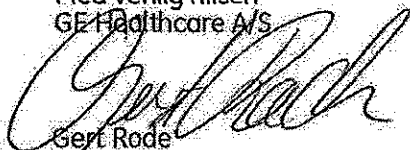
* * *

Som det fremgår af ovenstående og det vedlagte baggrundsnotat, er artiklerne i pressen baseret på urigtige og misvisende oplysninger samt ikke-faktuelle udsagn fra forskere – og dermed ubegrundede.

GE Healthcare beklager dybt, at de ubegrundede artikler i pressen skaber usikkerhed for patienter, læger, beslutningstagere og myndigheder, og håber derfor, at nærværende henvendelse kan medvirke til at afklare nogle af de berørte spørgsmål.

GE Healthcare lægger vægt på at fortsætte den positive dialog med de danske sundhedsmyndigheder og andre interessenter, og jeg står derfor naturligvis til rådighed med besvarelse af de yderligere spørgsmål nærværende brev måtte give anledning til.

Med venlig hilsen
GE Healthcare A/S



Gert Rode

cc.
Folketingets Sundhedsudvalg
Indenrigs- og Sundhedsministeriet
Lægemiddelstyrelsen
Sundhedsstyrelsen

BAGGRUNDSNOTAT AF 11. JULI 2011

Baggrundsnotat med underbilag 1-11 vedlagt brev af 11. juli 2011 til Indenrigs- og sundhedsminister Bertel Haarder

Udviklingen og brugen af Omniscan

Brugen af Gadolinium-baserede kontrastmidler ved Magnetisk Resonans Skanning ("MR"), Magnetisk Resonans Imaging ("MRI") eller Magnetisk Resonance Angiografi ("MRA") var et medicinsk gennembrud, idet kontrastmidlerne gjorde det muligt for lægerne:

- (i) at identificere sygdomme og lidelser, som ellers var usynlige uden kontrast, eller som ikke kunne ses med andre typer kontrast (f.eks. jodbaserede kontrastmidler), og
- (ii) at skelne mellem sygdomme, der umiddelbart forekommer identiske uden kontrast, f.eks. ondartede, henholdsvis godartede svulster. MR-procedurer med gadolinium-baseret kontrastmiddel har ligeledes vist sig at være banebrydende for bedømmelsen af patienter med henblik på organtransplantation.

Brugen af gadolinium-baserede kontrastmidler i såvel MRI- som MRA-undersøgelser har været standardpraksis for radiologer siden 1990'erne.

Det specifikke gadolinium-baserede kontrastmiddel, Omniscan, blev udviklet af Nycomed A/S i 1980'erne. GE Healthcare overtog ansvaret for Omniscan, da lægemidlet blev overtaget af GE Healthcare som led i fusionen med Nycomed A/S, Nycomed Imaging A/S og Amersham i 2004.

Nycomed A/S har gennemført mere end 70 kliniske forsøg i mere end 5.000 patienter. Resultaterne viste fremragende tolerans og virkning i forhold til de forbedrede MRI-billeder.

Nycomed Imaging A/S, har også gennemført forsøg i patienter med nedsat nyrefunktion. Efter disse forsøg udgav investigatorer og forskere i Nycomed en artikel om resultaterne hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og patienter i dialyse (Se *Joffe P, Thomsen HS, Meusel M.: Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acad Radiol 1998;5(7):491-502 (bilag 1).*)

Nycomed indberettede disse forsøg til en række europæiske sundhedsmyndigheder, herunder Lægemiddelstyrelsen. Virksomheden

indberettede endvidere den førnævnte artikel vedrørende forsøgene i patienterne med svært nedsat nyrefunktion og patienter i dialyse til US Food and Drug Administration (FDA).

Vi skal understrege, at der ikke har været indberetninger om NSF eller noget, der minder om NSF, hos de patienter med nedsat nyrefunktion, som deltog i de nævnte forsøg. Konklusionen på forsøgene, som blev formuleret af den primære investigatør, Dr. Henrik Thomsen, var, at Omniscan blev tålt af patienter med nedsat nyrefunktion ved en dosis på 0,1 mmol/kg, som var den dosis, som blev anvendt i forsøgene.

Nycomed samlede over 100.000 sider med videnskabelige data, som blev indberettet til de europæiske sundhedsmyndigheder, herunder Lægemiddelstyrelsen og FDA, til dokumentation for ansøgninger om markedsføringstilladelse i 1990. Dette meget omfattende forsøgs- og patientmateriale afslørede *ingen* tilfælde af NSF som følge af Omniscan.

I 2002 var mere end 13.000.000 humane kliniske doser af Omniscan blevet injiceret i patienter på verdensplan – og fortsat var der ikke indberettet tilfælde af NSF. Før tilfældene af NSF var Omniscan faktisk det gadolinium-baserede kontrastmiddel, som havde de færreste alvorlige bivirkninger, og var det bedst tålte gadolinium-baserede kontrastmiddel på markedet (Se *Murphy KP, Szopinski KT, Cohan RH, Mermillod B, Ellis JH.: Occurrence of adverse reactions to gadolinium-based contrast material and management of patients at increased risk: a survey of the American Society of Neuroradiology Fellowship Directors, Acad Radiol 1999;6(11):656-64*) (bilag 2)).

Forbindelsen mellem NSF og gadolinium-baserede kontrastmidler

Det medicinske samfund og lægemiddelindustrien identificerede først en forbindelse mellem NSF og gadolinium-baserede kontrastmidler i januar 2006, da Dr. Thomas Grobner, en østrigsk nefrolog, beskrev i en artikel, at fem af hans nyrepatienter havde gennemgået MRI med gadolinium-baserede kontrastmidler og efterfølgende havde udviklet NSF (Se *Grobner T.: Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006 Apr;21(4):1104-8. Epub 2006 Jan 23* (bilag 3)).

Forinden var en sammenhæng mellem gadolinium-baserede kontrastmidler og NSF ukendt og umulig at vide noget om. Der var utilstrækkelige epidemiologiske data, hvoraf den mulige sammenhæng mellem gadolinium-baserede kontrastmidler og NSF kunne have været udledt, henset til den meget sjældne forekomst af lidelsen og antallet af kliniske eksponeringer.

Indtil i dag har det medicinske og videnskabelige samfund været ude af stand til at identificere kliniske eller prækliniske forsøg, som kunne have identificeret lidelsen før april 2006. Der findes ingen kliniske forsøg, som kunne have været gennemført med henblik på at identificere lidelsen.

Endvidere er der ingen instans – hverken Lægemiddelstyrelsen, FDA - eller GE Healthcare, som kunne være blevet opmærksom på en sammenhæng mellem NSF og Omniscan før 2006 på grundlag af en eller flere

indberettede bivirkninger. Det kan således ikke påstås med nogen troværdighed, at der skulle være en kendt årsagssammenhæng på grundlag af enkelte bivirkningsindberetninger blandt de mere end 13.000.000 patientdoser, der er blevet indgivet i løbet af den årrække, hvor produktet har været anvendt (1993-2006).

Hvad der er endnu vigtigere, så har ingen af de fem tilfælde, som beskrives i Dr. Grobners artikel fra januar 2006 (bilag 3), tidligere været indberettet som en bivirkning til GE Healthcare. Da Dr. Grobners artikel blev udgivet elektronisk, inden den udkom på tryk, identificerede den faktisk fejlagtigt produktet som Gd-DTPA eller lægemidlet Magnevist. Denne fejl blev ikke afklaret før april 2006 (Se Grobner T. *Erratum: Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* Nephrol Dial Transplant 2006 Jun;21(6):1745 (bilag 4)).

Omtrent to en halv måned efter Dr. Grobner udgav sin artikel i januar 2006, indberettede Dr. Henrik Thomsen og kolleger på Herlev Hospital 20 tilfælde af NSF til Lægemiddelstyrelsen. Kun ét af disse 20 tilfælde var blevet indberettet til GE Healthcare som en "bivirkning", og dette tilfælde var ikke identificeret som et NSF-tilfælde, da det første gang blev indberettet. Lægerne på Herlev Hospital havde aldrig indberettet de andre 19 tilfælde af NSF. Derfor var hverken de regulatoriske myndigheder eller GE Healthcare bekendt med disse tilfælde.

Nogle af de 20 patienter fra Herlev Hospital havde været syge i årevis. Selv om lægerne på Herlev Hospital ikke var klar over det på det tidspunkt, havde patienterne NSF. Når patienternes læger, herunder Dr. Henrik Thomsen, ikke har kunnet finde en sammenhæng mellem Omniscan og NSF med de oplysninger, de var i besiddelse af vedrørende patienterne, så kan det ikke forventes, at hverken Lægemiddelstyrelsen, FDA eller GE Healthcare kunne have identificeret en sammenhæng, særligt når de pågældende tilfælde ikke blev indberettet før april 2006.

Selv i dag er der ingen, der forstår, hvordan NSF opstår, eller hvilken rolle gadolinium-baserede kontrastmidler spiller i udviklingen af lidelsen. Der er mange, der har opstillet hypoteser om mulige årsager, men der er ingen videnskabelige beviser, der på afgørende vis kan forklare, hvorfor gadolinium-baserede kontrastmidler kan være forbundet med NSF. Der er ikke blevet påvist en årsagssammenhæng, hvilket FDA har anerkendt senest på et møde i Advisory Committee den 8. december 2009 (Se Transcript, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Joint Cardiovascular and Renal Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committees, 8. december 2009 (bilag 5)).

Omniscan – kliniske forsøg med rotter og kaniner

De videnskabelige og medicinske aspekter ved NSF er særdeles komplekse – og NSF er fortsat i dag et mysterium. Der er ingen, der i dag forstår, hvad der forårsager NSF, og GE Healthcare har på ingen måde kunnet forudse NSF (eller noget, der minder om NSF) for 6, 10 eller 20 år siden – før NSF blev en anerkendt lidelse eller forbundet med gadolinium-baserede kontrastmidler.

GE Healthcare har været dybt involveret i forskellige kliniske forsøg vedrørende sikkerheden af gadolinium-baserede kontrastmidler, samt undersøgelser af afgivelsen og udskillelsen af gadolinium-baserede kontrastmidler i forskellige vævstyper over tid. Gennem et omfattende samarbejde med uafhængige investigatore og eget internt arbejde er der i betydeligt omfang forsket i NSF med fokus på lidelsens potentielle mekanisme(r).

Det bør understreges, at den aktuelle medicinske og videnskabelige litteratur omhandler alle gadolinium-baserede kontrastmidler, da NSF er blevet forbundet med de fleste – hvis ikke alle – de markedsførte gadolinium-baserede kontrastmidler, og ikke kun Omniscan (Se Elmholdt TR, Pedersen M, Jørgensen B, Søndergaard K, Jensen JD, Ramsing M, Olesen AB: Nephrogenic systemic fibrosis is only found among gadolinium-exposed kidney-insufficient patients: a case-control study from Denmark. Br J Dermatol 2011 Jun 21 [Epub ahead of print] (bilag 6)). Der er endvidere rapporteret tilfælde af NSF i den udgivne medicinske litteratur, som synes at være udviklet i patienter, der aldrig har fået injiceret et gadolinium-baseret kontrastmiddel.

At forstå årsagen til NSF vil bringe os væsentligt tættere på at identificere en potentiel kur og på at sikre, at andre medikamenter og forhold ikke udløser NSF, men der er stadig ingen, som kan identificere eller forudse den meget lille minoritet af personer, der vil udvikle NSF.

Den videnskabelige og kliniske forsøgshistorik kan opsummeres som følger:

1. Detaljerede oplysninger om dyreforsøg med Omniscan i de tidlige 1990'ere blev bragt i en artikel udgivet af Ernest Harpur et al. i det radiologiske tidsskrift *Investigative Radiology* i 1993 (Se Harpur ES, Worah D, Hals PA, Holtz E, Furuhashi K, Nomura H: Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent. Invest Radiol 1993;28 Suppl 1:S28-43 (bilag 7)).

Dr. Henrik Thomsen, der er citeret i pressen for at udtale, at han ikke er blevet informeret om dyreforsøg med Omniscan, har selv citeret Harpur-artiklen i sine egne publikationer (Se Normann PT, Joffe P, Martinsen I, Thomsen HS: Quantification of gadodiamide as Gd in serum, peritoneal dialysate and faeces by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy and comparative analysis by high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal 2000;22(6):939-47 (bilag 8)).

2. Det rotteforsøg, som er beskrevet i pressen, er detaljeret beskrevet i Harpur-artiklen sammen med adskillige andre dyreforsøg. (Se Harpur 1993, S35-36 (bilag 7)).

Rotterne fik store doser Omniscan, og der blev observeret hudforandringer (f.eks. hudlæsioner, udbredte sårddannelser eller fortykket hud) hos rotter, der fik en dosis, som var 450 gange den normale humane dosis efter gentagne injektioner. Disse hudforandringer blev oplyst til Lægemedelstyrelsen og FDA i forbindelse med indberetning af forsøget i de tidlige 1990'ere.

I en senere artikel udgivet i 2009 i det radiologiske tidsskrift *Acta Radiologica*, blev det endvidere oplyst, at en uafhængig gruppe af patologer havde gennemgået vævsobjektglas fra rotteforsøget i 1989, og de kunne bekræfte, at resultaterne af forsøget ikke var forenelige med human NSF (Se Grant D, Johnsen H, Juelsrud A, Løvhaug D. Effects of gadolinium contrast agents in naïve and nephrectomized rats: relevance to nephrogenic systemic fibrosis. *Acta Radiol* 2009;50(2):156-69 (bilag 9)).

Rotteforsøget var endvidere omtalt i den kliniske investigator's brochure, som Dr. Henrik Thomsen modtog, og der er derfor ikke hold i påstanden om, at Dr. Henrik Thomsen ikke var bekendt med forsøget. Resultaterne af forsøget var tilgængelige for alle kliniske investigatore.

Endvidere viser ny forskning fra lægemiddelvirksomheden Bayer Schering Pharma AG, at hudforandringerne hos rotterne ikke er forbundet med ophobning af gadolinium, og at de svinder over tid, hvilket ikke er i overensstemmelse med påstanden om, at hudforandringerne skulle minde om human NSF (Se Pietsch H, Raschke M, Ellinger-Ziegelbauer H, Jost G, Walter J, Frenzel T, Lenhard D, Hütter J, Sieber MA: The role of residual gadolinium in the induction of nephrogenic systemic fibrosis-like skin lesions in rats. *Invest Radiol* 2011;46(1):48-56 (bilag 10)).

3. Hvad angår det prækliniske toksicitetsforsøg med kaniner, der er omtalt i BT, blev hudforandringerne i dette forsøg kun observeret hos kaniner, der fik gadodiamid (det aktive kontraststof i Omniscan), der imidlertid ikke er det samme som det kommercielle gadolinium-baserede kontrastmiddel. Faktisk blev der ikke observeret hudforandringer hos de kaniner, der fik den kommercielle Omniscan-formulering. Det er også væsentligt at bemærke, at kaniner har en dokumenteret følsomhed over for gadodiamid, og at den dosis, der blev injiceret i dette forsøg helt bevidst svarede til den dødelige dosis for kaniner.
4. De forsøg med rotter og kaniner, der er omtalt i pressen, er blevet indberettet til sundhedsmyndighederne på globalt plan, som fortsat opretholder markedsføringstilladelser til Omniscan som et sikkert og virkningsfuldt produkt. Eksempelvis har FDAs pharmacology-toxicology reviewer, Dr. Clyde Oberlander, specifikt kommenteret på rotteforsøget og efterfølgende godkendt Omniscan.
5. Omniscan er blevet testet i primater (f.eks. aber), og der har ikke været observeret nogen form for hudforandringer i nogen af de subakutte toksicitetsforsøg i denne gruppe (Se Harpur 1993 at S37-S38 (bilag 7)). Dette var et vigtigt forhold for FDA i forbindelse med godkendelsen af Omniscan.
6. Der er ingen forsøg eller eksperimenter med dyr eller mennesker, som har antydning af nogen form for forbindelse mellem NSF og Omniscan og de øvrige gadolinium-baserede kontrastmidler før

BT hævder, at Nycomed Imaging A/S har forsøgt at skjule, at det ikke har været muligt at redegøre 100 % for den dosis, der blev injiceret i patienter med nedsat nyrefunktion i forbindelse med visse kliniske forsøg. Dette specifikke forhold blev dog observeret og omtalt af Dr. Henrik Thomsen i dennes kliniske ekspertrapport fra april 1997 og også specifikt omtalt i artiklen publiceret af Dr. Preben Joffe og Dr. Henrik Thomsen, som anførte de procentandele af det injicerede stof, som kunne redegøres for i patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion. (Joffe 1998, 497-8 (bilag 1)). Det skal bemærkes, at denne observation er sædvanlig for forsøg i dialysepatienter med andre gadolinium-baserede kontrastmidler, herunder såkaldte cykliske gadolinium-baserede kontrastmidler, og på ingen måde er begrænset til Omniscan (Se Yoshikawa K, Davies A: Safety of ProHance in special populations. Eur Radiol 1997;7 Suppl 5:246-50, S247 (bilag 11)).

Dr. Henrik Thomsens konklusion i ekspertrapporten fra 1997 var, at det var sikkert og virkningsfuldt at bruge Omniscan i patienter med nedsat nyrefunktion, og at det gav fordele i relation til diagnosticeringen og behandlingen af patienternes lidelser.

Der er således ingen forsøg eller eksperimenter med dyr eller mennesker, der har antydnet nogen form for forbindelse mellem NSF og Omniscan og de øvrige gadolinium-baserede kontrastmidler før 2006.

Bilagsliste:

- Bilag 1: Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Acad Radiol 1998;5(7):491-502.
- Bilag 2: Murphy KP, Szopinski KT, Cohan RH, Mermillod B, Ellis JH. Occurrence of adverse reactions to gadolinium-based contrast material and management of patients at increased risk: a survey of the American Society of Neuroradiology Fellowship Directors. Acad Radiol 1999;6(11):656-64.
- Bilag 3: Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006 Apr;21(4):1104-8. Epub 2006 Jan 23.
- Bilag 4: Grobner T. Erratum: Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006 Jun;21(6):1745.
- Bilag 5: Transcript, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Joint Cardiovascular and Renal Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committees, December 8, 2009.
- Bilag 6: Elmholdt TR, Pedersen M, Jørgensen B, Søndergaard K, Jensen JD, Ramsing M, Olesen AB. Nephrogenic systemic fibrosis is only found among gadolinium-exposed kidney-insufficient patients: a case-control study from Denmark. Br J Dermatol 2011 Jun 21 [Epub ahead of print].
- Bilag 7: Harpur ES, Worah D, Hals PA, Holtz E, Furuhamo K, Nomura H. Preclinical safety assessment and pharmacokinetics of gadodiamide injection, a new magnetic resonance imaging contrast agent. Invest Radiol 1993;28 Suppl 1:S28-43.
- Bilag 8: Normann PT, Joffe P, Martinsen I, Thomsen HS. Quantification of gadodiamide as Gd in serum, peritoneal dialysate and faeces by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy and comparative analysis by high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal 2000;22(6):939-47.
- Bilag 9: Grant D, Johnsen H, Juelsrud A, Løvhaug D. Effects of gadolinium contrast agents in naïve and nephrectomized rats: relevance to nephrogenic systemic fibrosis. Acta Radiol 2009;50(2):156-69.

Bilag 10: Pietsch H, Raschke M, Ellinger-Ziegelbauer H, Jost G, Walter J, Frenzel T, Lenhard D, Hütter J, Sieber MA.: *The role of residual gadolinium in the induction of nephrogenic systemic fibrosis-like skin lesions in rats.* Invest Radiol 2011;46(1):48-56.

Bilag 11: Yoshikawa K, Davies A. Safety of ProHance in special populations. Eur Radiol 1997;7 Suppl 5:246-50.